

⑩ 日本国特許庁 (JP)  
⑫ 公開特許公報 (A)

⑪ 特許出願公開  
昭57-72913

⑬ Int. Cl.<sup>3</sup>  
A 61 K 31/335  
C 07 D 303/48

識別記号  
ABS

庁内整理番号  
6408-4C  
7043-4C

⑭ 公開 昭和57年(1982)5月7日

発明の数 1  
審査請求 未請求

(全 8 頁)

⑮ 心筋梗塞治療剤

⑯ 特 願 昭55-146909

⑰ 出 願 昭55(1980)10月22日

⑱ 発 明 者 真崎知生  
茨城県新治郡桜村竹園3-201  
-1

⑲ 発 明 者 真崎光夫  
千葉市真砂5-11-6

⑳ 発 明 者 神代敏郎  
三郷市彦川戸1-170

㉑ 発 明 者 岡添孝  
三郷市彦川戸1-170

㉒ 発 明 者 荒井勝彦  
三郷市彦川戸1-22-1

㉓ 出 願 人 日本ケミファ株式会社  
東京都千代田区岩本町2丁目2  
番3号

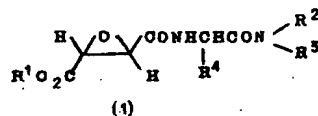
明 細 書

1. 発明の名称

心筋梗塞治療剤

2. 特許請求の範囲

一般式(1)

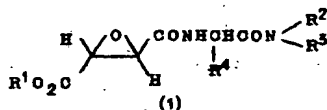


〔式中、R<sup>1</sup>は水素原子または炭素原子数1~4の分枝してもよいアルキル基を示し、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は水素原子、炭素原子数1~4のアルキル基、フェニル基、ベンジル基、炭素原子数5~6のシクロアルキル基を示す(但し、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は同一であっても異なってもよいが、共に水素原子の場合を除く)か、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>が結合して、それぞれが結合している窒素原子と共に5~7員環の飽和脂環体(結合窒素原子の他に1個の酸素原子を環構成原子として有してもよい)を形成してもよい。R<sup>4</sup>は炭素原子数1~5の分枝してもよいアルキル基を示す。〕

で表わされるトランス-エボキシスクシナムイド酸誘導体または、その無毒性塩を有効成分として含有する心筋梗塞治療剤。

3. 発明の詳細な説明

本発明は医薬品として有用な次の一般式(1)



〔式中、R<sup>1</sup>は水素原子または炭素原子数1~4の分枝してもよいアルキル基を示し、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は水素原子、炭素原子数1~4のアルキル基、フェニル基、ベンジル基、炭素原子数5~6のシクロアルキル基を示す(但し、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は同一であっても異なってもよいが、共に水素原子の場合を除く)か、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>が結合して、それぞれが結合している窒素原子と共に5~7員環の飽和脂環体(結合窒素原子の他に1個の酸素原子を環構成原子として有してもよい)を形成してもよい。R<sup>4</sup>は炭素原子数1~5の分枝してもよいアルキル基を示す。〕

で表わされるトランス-エボキシスクシナムイド酸誘導体またはその無毒性塩を有効成分として含有する心筋梗塞治療剤に関する。

心筋梗塞症とは、Forms used in Cardiorasacular Diseases(U. S. Depatment of Health Education

and Welfare, Public Health Service, 1964) によれば、血行途絶による血液供給の減少により心筋の一部壊死が起るものである、としている。心筋梗塞症は本発明においても食生活の欧米化や老人の増加などの原因により著しく増加する傾向にあり、ガン、高血圧などとともに老人病の代表的なものであり、その予防および治療は重要な課題である。

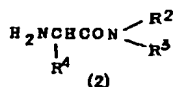
心筋梗塞症の予防および治療は、現代の医学で以つてもきわめて困難であり、併発する心不全、不整脈、虚血性心疾患を緩解する薬物を用いてその予防および治療に供しているのが現状である。したがって、現在、心筋梗塞症の予防あるいは治療剤の開発については大きな期待が寄せられている。

本発明者らは、心筋梗塞症のための優れた予防および治療剤を見出すべく研究してきたところ、上記一般式(1)で表わされるトランス-エポキシスクシンアミド酸誘導体およびその無毒性塩が優れた心筋梗塞予防および治療作用を有することを見出し本発明を完成した。

従つて、本発明の目的は一般式(1)で表わされる化合物またはその無毒性塩を有効成分として含有する新規な心筋梗塞治療剤を提供せんとするにある。

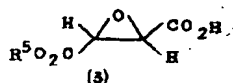
前記一般式(1)中の  $R^1$  が炭素原子数1~4の分枝してもよい

一般式(2)



(式中  $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  は前記と同じ意味を示す。)

で表わされるアミン誘導体を一般式(3)



(式中  $R^5$  は炭素原子数1~4の分枝してもよいアルキル基を示す。)

で表わされるトランス-エポキシコハク酸モノエステルまたはその反応性誘導体に反応させて一般式(4)



(式中  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $R^5$  は前記と同じ意味を示す。)

で表わされる化合物として得られる。また、一般式(1)中  $R^1$  が水素原子である一般式(5)

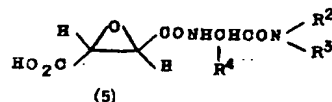
アルキル基の場合の例としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基およびsec-ブチル基などが挙げられる。

$R^2$  および  $R^3$  としては、水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、フェニル基、ベンジル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基およびシクロヘキシル基などが挙げられる。 $R^2$  および  $R^3$  は同一であっても異なつていてもよいが、 $R^2$  および  $R^3$  が共に水素原子の場合は除かれる。さらに、 $R^2$  および  $R^3$  が結合して、それぞれが結合している炭素原子と共に5~7員環を形成する飽和脂環体としては、ビロリジニル、ビペリジノおよびモルホリノなどが挙げられる。

また、無毒性塩としては、ナトリウム、カリウム、カルシウムおよびマグネシウムの塩化金属との塩類、アンモニウム塩および置換アンモニウム塩類、例えば、トリアルキルアミン(例えばトリエチルアミン)、N-低級アルキルビペリジノ(例えばN-エチルビペリジノ)、ジベンジルアミン、N-ベンジル-β-フェネチルアミン等のアミン類との塩類などが挙げられる。

本発明において有効成分として用いられる一般式(1)で表わされる化合物は、例えば次に示す方法により製造される。

すなわち、一般式(1)における  $R^1$  が水素原子でない場合は、



(式中  $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  は前記と同じ意味を示す。)

で表わされる化合物は一般式(4)で表わされる化合物のエステル残基を加水分解反応または脱離反応せしめることによつて得られ、また所望により常法によつて無毒性塩に変換される。

一般式(2)の化合物と一般式(3)の化合物との縮合反応は、通常の酸クロライド法あるいは、公知の縮合剤たとえばN-ヒドロキシコハク酸イミドとN,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドの共存下、塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン等の有機溶媒中窒素でかこなわれる。

一般式(4)で表わされる化合物のエステル残基は常法によるアルカリ加水分解、あるいは、エステル残基がn-ブチル基の場合はトリフルオロ酢酸などと反応させることにより対応するカルボン酸に容易に変換される。

このようにして得られたトランス-エポキシスクシンアミド酸誘導体は所望により通常の方法でナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、さらには、トリアルキルアミン、ジ

ベンジルアミン、N-低級アルキルピペリジン、N-ベンジル-β-フェネチルアミンなどの無毒性塩とすることができる。

本発明において有効成分として用いられる一般式(1)の化合物およびその無毒性塩が心筋梗塞治療剤として有用であることは実験的心筋梗塞モデルに対して、優れた予防ならびに治療効果を有することによって示される。すなわちウサギあるいはイヌの実験的心筋梗塞症に対して1~400mg/kgを投与した場合に著しい予防ならびに治療効果を示す。たとえばウサギに200mg/kgを投与した場合、無投与の場合に比較して20~35%の梗塞抑制効果がみられる。

また、本発明はマウスにおける急性毒性試験において1000mg/kgを注射しても死亡例がみられないばかりか、一般症状においても何らの変化もみとめられないことから、生体に対して安全性のきわめて高い物質であることがわかる。

本発明において有効成分として用いられる一般式(1)の化合物およびその無毒性塩の投与量は、心筋梗塞症の症状の程度によって異なるが、通常は1日約100mg~1gを患者に投与すればよい。

一般式(1)で表わされる化合物およびその塩は、これを心筋梗塞治療剤として用いる場合、通常製剤の担体と共に製剤組成物

の形態とされる。担体としては、使用形態に応じた製剤を調製するのに通常使用される増量剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤等の希釈剤あるいは賦形剤が用いられる。

投与形態としては、注射剤、散剤、カプセル剤、顆粒剤、錠剤などいずれの形態でも可能である。

錠剤の形態として用いるに際しては担体として、例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖液、デンプン、炭酸カルシウム、結晶セルロース、クイ酸等の賦形剤、水、エタノール、プロパノール、ブドウ糖、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、リン酸カリウム等の結合剤、乾燥デンプン、カルゲン酸ナトリウム、カンテン素、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ステアリン酸モノグリセリド、デンプン、乳糖等の崩壊剤、ステアリン酸塩、ホウ酸末、固体ポリエチレングリコール等の滑沢剤等この分野で広く用いられているものを使用することが出来る。更に必要に応じて糖衣錠、ゼラチン被包錠、フィルムコーティング錠等に行うことが出来る。

注射剤として調製される場合には、希釈剤として、例えば水、エチルアルコール、プロピレングリコール、ポリオキシエチレンソルビット、ソルビタンエステル等をあげることが出来る。

この際、等張性の溶液を調製するのに十分な量の食塩、ブドウ糖あるいはグリセリンを含有させてもよく、また、通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤、保存剤等を必要に応じて含有させてもよい。

本発明において、有効成分として用いられる一般式(1)の化合物およびその無毒性塩が心筋梗塞モデルに対して優れた予防ならびに治療効果を示し、安全性がきわめて高いことを示す試験例と一般式(1)の化合物の製剤例を示す実施例を挙げて本発明を具体的に説明する。

以下余白

#### 実施例1

##### 実験的心筋梗塞症に対する作用

体重2kg前後の白色雄性ウサギをペントバルビタールナトリウム(35mg/kg, i.v.)で麻酔後、人工呼吸下に開胸して左前下行枝(起始部から約7mm下部)を結紮した。24時間後に心臓を摘出し、心尖部から結紮部までの心筋を2mm厚のスライスにした後フォスホリラーゼ反応による梗塞病巣の染め分けを行ない梗死部の面積を算出した。薬物は、結紮5分前(100mg/kg, i.v.)、結紮直後から1時間後まで(50mg/kg/hr, 点滴)、結紮2時間後(25mg/kg, i.v.)および結紮3時間後(25mg/kg, i.v.)に投与した。投与薬物は生理食塩水溶液として用いた。難溶性の場合はカリウム塩として用いた。対照群には、生理食塩水のみを投与した。

その結果、表1に示すように、コントロール群は14.6%の梗死率を示すのに対して、本発明の薬剤投与群においては9.5~11.3%の梗死率と著明な梗死抑制効果が認められた。

#### 実施例2

##### 急性毒性試験

体重20~28gのddm系雄性マウスを用いた。薬物は尾静脈より投与した。

その結果、表1に示すように本発明の薬剤は1g/kgまで投与しても被験動物には何らの症状変化も観察されず、安全性が極めて高いことが確認された。

表1

化 合 物	投 与 量 (mg/kg b.w.)	例数	暴 死 率 (mean ± SD %)	抑 制 率 (%)	LD50 (mg/kg b.w.)
コントロール	—	20	14.6 ± 1.0	—	—
塩酸プロプラノロール(インデラル®)	1	8	15.7 ± 1.1	4.2	28
	2	7	11.2 ± 1.0	25.5	
	4	8	10.7 ± 1.1	26.7	
塩酸ベラパミル (生理食塩水に溶解)	2	10	11.0 ± 1.5	24.7	15
1	200	7	10.4 ± 1.0	28.8	MLD>1000
2	200	8	9.5 ± 1.2	34.9	MLD>1000
3	200	7	11.1 ± 1.0	24.0	MLD>1000
4	200	8	10.6 ± 1.1	27.4	MLD>1000
5	200	7	9.9 ± 1.0	52.2	MLD>1000
6	200	8	10.6 ± 1.7	27.4	MLD>1000
7	200	9	10.3 ± 1.3	29.5	MLD>1000
8	200	8	11.5 ± 1.5	22.6	MLD>1000

## 実施例3

## 製剤例(錠剤)

1錠(220mg)中下成分を含有するフィルムコーティング錠とする。

N-(41-5-トランス-カルボキシオキシラン-2-カルボニル)-L-ロイシンエチルアミド	50mg
乳	100mg
結 晶 セ ル ロ ー ス	50mg
ステアリン酸マグネシウム	1mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	15mg
ヒドロキシプロピルセルロース	4mg

本発明において有効成分として用いられる他の化合物も同処方によりフィルムコーティング錠とすることが可能である。

## 実施例4

## 製剤例(顆粒)

顆粒1g中下成分を含有する。

N-(41-5-トランス-カルボキシオキシラン-2-カルボニル)-L-ロイシンジメチルアミド	200mg
--	-------

## 化 合 物

- 1: N-(41-5-トランス-カルボキシオキシラン-2-カルボニル)-L-ロイシンジメチルアミド
- 2: N-(41-5-トランス-カルボキシオキシラン-2-カルボニル)-L-ロイシンエチルアミド
- 3: N-(41-5-トランス-カルボキシオキシラン-2-カルボニル)-L-ロイシンフェニルアミド
- 4: N-(41-5-トランス-カルボキシオキシラン-2-カルボニル)-L-ロイシンベンジルアミド
- 5: N-(41-5-トランス-カルボキシオキシラン-2-カルボニル)-L-ロイシンシクロヘキシルアミド
- 6: N-[N-(41-5-トランス-カルボキシオキシラン-2-カルボニル)-L-ロイシル]ピペリジンカリウム塩
- 7: N-[N-(41-5-トランス-カルボキシオキシラン-2-カルボニル)-L-ロイシル]モルホリン
- 8: N-(41-5-トランス-カルボキシオキシラン-2-カルボニル)-L-バリンエチルアミド

乳	500mg
トウモロコシデンプン	500mg

本発明において有効成分として用いられる他の化合物も同処方により顆粒とすることが可能である。

## 実施例5

## 製剤例(注射剤)

1. アンプル中下成分を含有する。

N-(41-5-トランス-カルボキシオキシラン-2-カルボニル)-L-ロイシンシクロヘキシルアミド	100mg
リン酸-水素カリウム緩衝液(0.4M溶液)	1ml

上記成分に無菌蒸留水を10mlとなるように加える。

本発明において有効成分として用いられる他の化合物も同処方により注射剤とすることが可能である。

## 参考例1

N-(41-5-トランス-カルボキシオキシラン-2-カルボニル)-L-ロイシンジメチルアミド

## 〔第1工程〕

トランス-エポキシコハク酸モノエチルエステル320  
 時の塩化メチレン(10ml)溶液にN-ヒドロキシコハク  
 酸イミド250mgを加えた後、N, N'-ジシクロヘキシル  
 カルボジイミド412mgを加え、室温で1日攪拌したのち、  
 L-ロイシンジメチルアミド579mgを加え、室温で一晩  
 攪拌した。不溶物をろ過し、溶媒を留去し、残渣を酢酸エ  
 テルに溶解し、飽和重曹水、飽和食塩水、1N塩酸、飽和  
 食塩水で順次洗浄した。芒硝で乾燥後、溶媒を留去し残渣  
 を薄層クロマトグラフィーにより精製し(展開溶媒:ベン  
 ゼン:酢酸エチル=1:2)N-(41-5-トランス-  
 エトキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル)-L-  
 ロイシンジメチルアミドを粘潤な油状物質として270mg  
 (収率45%)を得た。

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1740, 1615, 1550, 1200,  
 895

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

0.95 (6H, m,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )

1.27 (5H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ )

ボキシオキシラン-2-カルボニル)-L-ロイシンジメ  
 チルアミドを微細性の白色粉末として185mg(収率80  
 %)を得た。

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1730, 1625, 1540, 890

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

0.95 (6H, m,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )

1.51 (5H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2<$ )

2.92 (5H, s,  $\text{NCH}_3$ )

3.09 (5H, s,  $\text{NCH}_3$ )

3.48~3.68 (2H, m,  $\text{H}-\text{C}(\text{H})$ )

4.90 (1H, m,  $\text{NHCOO}$ )

7.28 (0.5H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ,  $\text{NH}$ )

7.72 (0.5H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ,  $\text{NH}$ )

8.44 (1H, ブロード,  $\text{CO}_2\text{H}$ )

元素分析  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$  として

理論値(%) : C: 52.95, H: 7.40, N: 10.29

実験値(%) : C: 52.83, H: 7.19, N: 10.09

1.50 (5H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2<$ )

2.89 (5H, s,  $\text{NCH}_3$ )

3.05 (5H, s,  $\text{NCH}_3$ )

3.50 (1H, m,  $\text{H}-\text{C}(\text{H})$ )

3.66 (1H, m,  $\text{H}-\text{C}(\text{H})$ )

4.16 (2H, q,  $J=7\text{ Hz}$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ )

4.91 (1H, m,  $\text{NHCOO}$ )

7.12 (0.5H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ,  $\text{NH}$ )

7.44 (0.5H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ,  $\text{NH}$ )

## 〔第2工程〕

第1工程で得られたN-(41-5-トランス-エトキシ  
 カルボニルオキシラン-2-カルボニル)-L-ロイシン  
 ジメチルアミド256mgのエタノール(10ml)溶液に氷  
 冷下0.485N-水酸化カリウム・エタノール溶液1.8ml  
 をゆっくり滴下し、そのまま15時間攪拌したのち室温で  
 0.5時間攪拌した。溶媒を留去したのち飽和重曹水5ml、  
 水15mlを加え酢酸エチルで洗浄した。1N塩酸で酸性と  
 し、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄したのち芒硝  
 で乾燥し溶媒を留去し、N-(41-5-トランス-カル

## 参考例2

N-(41-5-トランス-カルボキシオキシラン-2-カル  
 ボニル)-L-ロイシンエチルアミド

トランス-エポキシコハク酸モノエチルエステル169とL-  
 ロイシンエチルアミド159gとを参考例1の第1工程と同様  
 に反応させてN-(41-5-トランス-エトキシカルボニルオ  
 キシラン-2-カルボニル)-L-ロイシンエチルアミドを白  
 色結晶として212g(収率70.4%)を得た。

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1750, 1640, 1205, 900

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

0.7~1.8 (15H, m,  $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ,  
 および  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ )

3.00~3.54 (2H, m,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ )

3.54~3.72 (2H, m,  $\text{H}-\text{C}(\text{H})$ )

3.9~4.6 (5H, m,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$  および  $\text{NHCOO}$ )

6.20~6.60 (1H, m,  $\text{NHCOO}$ )

6.68~7.08 (1H, m,  $\text{NHCOO}$ )

このようにして得たN-(41-5-トランス-エトキシカル  
 ボニルオキシラン-2-カルボニル)-L-ロイシンエチルア

ミド409を参考例1の第2工程に記載したと同様の方法で加水分解し、N-(d1-3-トランス-カルボキシオキシラン-2-カルボニル)-L-ロイシンエチルアミドを白色粉末として5.2g(収率95%)を得た。

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1750, 1650, 900

NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :

0.6~1.6(12H, m,  $(\text{CH}_2)_2\text{CHCH}_2$  および  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ )

2.84~3.20(2H, q,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ )

5.56~5.72(2H, m,  $\text{H}-\text{C}(\text{O})-\text{H}$ )

4.00~4.40(1H, m,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ )

7.92(1H, m,  $\text{NHCO}$ )

8.24~8.56(1H, m,  $\text{NHCO}$ )

元素分析  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$  として

理論値(%): C:52.95, H:7.40, N:10.29

実験値(%): C:52.56, H:7.15, N:10.50

MS(m/e): 86, 158, 185, 201, 216, 228,

229および272( $M^+$ )

アミド750を参考例1の第2工程に記載したと同様の方法で加水分解し、N-(d1-3-トランス-カルボキシオキシラン-2-カルボニル)-L-ロイシンフェニルアミドを淡黄色粉末として5.72g(収率85%)を得た。

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1750, 1640, 890

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

0.95(6H, m,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$ )

1.65(5H, m,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ )

5.45~5.62(2H, m,  $\text{H}-\text{C}(\text{O})-\text{H}$ )

4.60(1H, m,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ )

6.80~7.80(6H, m, Ar-H および  $\text{NHCO}$ )

8.50(1H, ブロードB,  $\text{NHCO}$ )

9.50(1H, ブロードB,  $\text{CO}_2\text{H}$ )

MS(m/e): 92, 152, 156, 200, 264, 502

および320( $M^+$ )

元素分析  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$  として

理論値(%): C:52.99, H:6.29, N:8.74

実験値(%): C:52.72, H:6.05, N:8.71

#### 参考例3

N-(d1-3-トランス-カルボキシオキシラン-2-カルボニル)-L-ロイシンフェニルアミド

トランス-エポキシコハク酸モノエチルエステル320mgとL-ロイシンフェニルアミド412mgとを参考例1の第1工程と同様に反応させてN-(d1-3-トランス-エトキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル)-L-ロイシンフェニルアミドを白色粉末として612mg(収率88%)を得た。

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

0.92(6H, m,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$ )

1.24(5H, t,  $J=6\text{Hz}$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ )

1.70(5H, m,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ )

5.55~5.70(2H, m,  $\text{H}-\text{C}(\text{O})-\text{H}$ )

4.10(2H, q,  $J=6\text{Hz}$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ )

4.60(1H, m,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ )

6.70~7.40(6H, m, Ar-H および  $\text{NHCO}$ )

8.68(1H, ブロードB,  $\text{NHCO}$ )

このようにして得たN-(d1-3-トランス-エトキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル)-L-ロイシンフェニル

#### 参考例4

N-(d1-3-トランス-カルボキシオキシラン-2-カルボニル)-L-ロイシンベンジルアミド

トランス-エポキシコハク酸モノエチルエステル691mgとL-ロイシンベンジルアミド950mgとを参考例1の第1工程と同様に反応させてN-(d1-3-トランス-エトキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル)-L-ロイシンベンジルアミドを白色結晶として、958mg(収率61%)を得た。

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1755, 1645, 1545, 1205, 900

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

0.85(6H, m,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$ )

1.17(5H, t,  $J=8\text{Hz}$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ )

1.5~1.8(5H, m,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ )

5.2~5.7(2H, m,  $\text{H}-\text{C}(\text{O})-\text{H}$ )

5.9~4.7(5H, m,  $-\text{CH}_2-\text{Ar}$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$  および

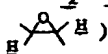
$\text{OCH}_2\text{CH}_3$ )

7.15(5H, m, Ar-H)

このようにして得た N - ( d1-3-トランス-エトキシカル  
ボニルオキシラン-2-カルボニル) - L-ロイシンベンジル  
アミド 543 ㎎を参考例 1 の第 2 工程に記載したと同様の方法  
で加水分解し、N - ( d1-3-トランス-カルボキシオキシラ  
ン-2-カルボニル) - L-ロイシンベンジルアミドを白色結  
晶として 475 ㎎ (収率 9.44%) 得た。

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$  : 1720, 1650, 1540, 890

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.9 (6H, m,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$ )  
1.5~1.9 (5H, m,  $-\text{CH}_2-\text{CH}-$ )  
3.5~3.8 (2H, m, )  
5.9~4.8 (5H, m,  $-\text{CH}_2-\text{Ar}$  および  $\text{NHCOO}$ )  
7.2 (5H, m, Ar-H)  
7.4~7.95 (2H, m,  $\text{NHCOO} \times 2$ )  
8.9 (1H, ブロード S,  $\text{CO}_2\text{H}$ )

元素分析  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$  として

理論値(%) : C : 61.07, H : 4.65, N : 8.58

実験値(%) : C : 60.77, H : 4.65, N : 8.26

元素分析  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$  として

理論値(%) : C : 58.88, H : 4.05, N : 8.58

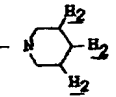
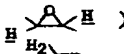
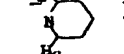
実験値(%) : C : 58.64, H : 4.09, N : 8.51

#### 参考例 6

N - [ N - ( d1-3-トランス-カルボキシオキシラン-2-  
カルボニル) - L-ロイシル ] ピペリジンカリウム塩  
N - [ N - ( d1-3-トランス-エトキシカルボニルオキシ  
ラン-2-カルボニル) - L-ロイシル ] ピペリジン 500 ㎎  
のエタノール (2 ㎖) 溶液に 0.5 N エタノール性水酸化カリウ  
ム溶液 2.9 ㎖を添加し室温で 2 時間攪拌した。エタノールを減  
圧乾固し、N - [ N - ( d1-3-トランス-カルボキシオキシ  
ラン-2-カルボニル) - L-ロイシル ] ピペリジンカリウム  
塩を白色粉末として 510 ㎎ (収率 99%) 得た。

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$  : 1670, 900

NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  :

0.90 (6H, m,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$ )  
1.60 (9H, m,  $-\text{CH}_2-\text{CH}-$  および )  
3.58 (2H, m, )  
3.46 (4H, m, )

#### 参考例 5

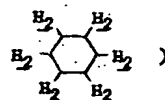
N - ( d1-3-トランス-カルボキシオキシラン-2-カル  
ボニル) - L-ロイシンシクロヘキシルアミド


参考例 1 の第 2 工程の方法に従って、N - ( d1-3-トラン  
ス-エトキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル) - L-  
ロイシンシクロヘキシルアミド 455 ㎎より、N - ( d1-3-  
トランス-カルボキシオキシラン-2-カルボニル) - L-ロ  
イシンシクロヘキシルアミドを白色粉末として 341 ㎎ (収率  
86%) 得た。

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$  : 1750, 1640, 890

NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  :

0.7~1.9 (19H, m,  $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2-$ ,



3.5~3.7 (5H, m, ) および  $\text{NH}-\text{CH}<$ )  
4.25 (1H, m,  $\text{NHCOO}$ )  
7.80 (1H, d,  $\text{NHCOO}$ )  
8.36 (1H, m,  $\text{NHCOO}$ )

4.84 (1H, m,  $\text{NHCOO}$ )

8.16 (1H, m,  $\text{NHCOO}$ )

#### 参考例 7

N - [ N - ( d1-3-トランス-カルボキシオキシラン-2  
カルボニル) - L-ロイシル ] モルホリン  
トランス-エポキシシクロヘキサンモノエチルエステル 320 ㎎と  
N - L-ロイシルモルホリン 480 ㎎とを参考例 1 の第 1 工程  
と同様に反応させて、N - [ N - ( d1-3-トランス-エトキ  
シカルボニルオキシラン-2-カルボニル) - L-ロイシル ]  
モルホリンを油状物質として 525 ㎎ (収率 48%) 得た。

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$  : 1745, 1650, 1530, 1440,

1200, 1115, 1030, 895

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.95 (6H, m,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ )

1.28 (3H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ )

1.50 (3H, m,  $-\text{CH}_2-\text{CH}-$ )

3.5~3.7 (10H, m, ) および )



4.16 (2H, q,  $J=7\text{ Hz}$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ )


4.86 (1H, m,  $\text{NOHCO}$ )7.06 (0.5H, d,  $J=8\text{Hz}$ ,  $\text{NHCO}$ )7.55 (0.5H, d,  $J=8\text{Hz}$ ,  $\text{NHCO}$ )

このようにして得た N - ( N - (  $\Delta^1$ -5-トランス-エトキシカルボニルオキシラン-3-カルボニル) - L-ロイシル) モルホリン 500 mg を参考例 1 の第 2 工程に記載したと同様の方法で加水分解し、N - ( N - (  $\Delta^1$ -5-トランス-カルボキシオキシラン-2-カルボニル) - L-ロイシル) モルホリン を白色粉末として 225 mg (収率 81%) 得た。

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$  : 1740, 1625, 1540, 1440, 1245, 1120, 895


NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :0.92 (6H, m,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$ )1.51 (5H, m,  $-\text{CH}_2-\text{CH}-$ )

5.5~5.8 (10H, m,  および  )

4.88 (1H, m,  $\text{NOHCO}$ )7.52 (0.5H, d,  $J=8\text{Hz}$ ,  $\text{NHCO}$ )7.67 (0.5H, d,  $J=8\text{Hz}$ ,  $\text{NHCO}$ )9.00 (1H, ブロード s,  $\text{CO}_2\text{H}$ )5.5~5.9 (2H, m,  )4.1~4.5 (5H, m,  $\text{O}-\text{CH}_2$  および  $\text{NOHCO}$ )4.9 (1H, m,  $\text{NH}$ )7.4 (1H, m,  $\text{NH}$ )

このようにして得た N - (  $\Delta^1$ -5-トランス-エトキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル) - L-バリンエチルアミド 968 mg を参考例 1 の第 2 工程に記載したと同様な方法で加水分解し、N - (  $\Delta^1$ -5-トランス-カルボキシオキシラン-2-カルボニル) - L-バリンエチルアミドを淡黄色粉末として 757 mg (収率 87%) 得た。

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$  : 1750, 1640, 1240, 900

NMR ( $\text{CDCl}_3$ -DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :0.72~1.26 (9H, m,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$  および  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{N}$ )2.06 (1H, m,  $-\text{CH}-$ )3.27 (2H, m,  $\text{N}-\text{CH}_2$ )5.48~5.84 (2H, m,  )4.26 (1H, m,  $\text{NOHCO}$ )7.5 (2H, m,  $\text{NH} \times 2$ )10.52 (1H, m,  $\text{CO}_2\text{H}$ )元素分析  $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6$  として

理論値(%) : C:55.49, H:7.05, N:8.91

実験値(%) : C:55.32, H:6.91, N:8.71

## 参考例 8

N - (  $\Delta^1$ -5-トランス-カルボキシオキシラン-2-カルボニル) - L-バリンエチルアミド

トランス-エボキシコハク酸モノエチルエステル 1.56 g と L-バリンエチルアミド 1.56 g とを参考例 1 の第 1 工程と同様に反応させて、N - (  $\Delta^1$ -5-トランス-エトキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル) - L-バリンエチルアミドを白色粉末として、1.5 g (収率 61.7%) 得た。

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$  : 1750, 1640, 1555, 1200, 900

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :0.8~1.0 (6H, m,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ )1.16 (5H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ,  $\text{NOCH}_2\text{CH}_3$ )1.55 (5H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ )2.1 (1H, m,  $-\text{CH}-$ )5.5 (2H, m,  $\text{NOCH}_2-$ )元素分析  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$  として

理論値(%) : C:51.16, H:7.02, N:10.85

実験値(%) : C:51.07, H:7.13, N:10.66

以上

特許出願人 日本ケミファ株式会社